

(19) 대한민국특허청 (KR)

(12) 특허공보 (B1)

(51) Int. Cl. °

A61K 31 /415

A61K 31 /44

(11) 등록번호

특1996-0003605

(24) 등록일자

(21) 출원번호	특1992-0017403	(65) 공개번호	특1994-0006585
(22) 출원일자	1992년09월24일	(43) 공개일자	1994년04월25일
(73) 특허권자	영진약품공업주식회사 김생기 서울특별시 성동구 성수동 2가 277-58		
(72) 발명자	정계중 서울특별시 강남구 대치동 미도아파트 107-1404 전인구 서울특별시 노원구 상계 7동 757 한양아파트 3-1203 인상환 서울특별시 중랑구 면목동 148-4		
(74) 대리인	허상훈		

심사관 : 이병현
(특자공보 제4378호)

(54) 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제조하는 방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제조하는 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 경구용 오메프라졸(omeprazole) 약제의 코어 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 난용성인 오메프라졸의 용출성과 안정성을 향상시킴으로써 경구용 장용성 약제의 코어 조성물로 유용하게 사용할 수 있도록 경구용 오메프라졸 코어 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

최근 H₂-K₂ ATPase 억제효과로 위산분비를 강력히 억제할 수 있는 오메프라졸 및 그 염 또는 기타의 벤즈이미다졸 유도체들이 소화성 궤양치료에 응용되고 있으며, 이들 화합물들은 강력하고 지속적인 위산분비 억제효과를 가지고 있어서 기존의 H₂ 수용체 차단제를 대신하는 새로운 소화성 궤양치료제로 각광받고 있다.

그러나, 이러한 벤즈이미다졸 유도체들은 일반적으로 물에서의 습윤성과 용해성이 매우 나쁘고, 수용액 및 흡습상태에서 쉽게 변색을 일으키며 분해가 매우 빠르기 때문에 경구용 제제화가 매우 어렵다. 특히 오메프라졸은 물에 거의 녹지 않으며 산성 수용액중에서 매우 불안정하여 산촉매 반응으로 매우 빨리 분해되며 중성용액에서도 분해되기 쉽다.

또한 오메프라졸은 25℃의 조건에서, pH 4 이하에서의 반감기는 약 7분, pH 7에서의 반감기는 약 38시간, 반면에 알칼리 영역인 pH 10에서의 반감기는 약 85일로 산성이 강할수록 매우 불안정해지고, 알칼리성이 커질수록 분해가 지연되며 더우기 고체상태에서도 흡습에 의해 변색과 함께 함량저하를 일으키는 특성을 가지고 있다.

한편, 대한민국 특허공고 제87-1005호에는 오메프라졸을 염형태로 제조하여 안정화시키는 방법이 기술되어 있고, 대한민국 특허공개 제87-9117호, 제87-9718호에는 알칼리성 물질을 첨가하여 오메프라졸을 안정화시키는 방법이 기술되어 있다.

또한, 대한민국 특허공개 제90-2010호에는 특정의 염기성 아미노산을 첨가하여 오메프라졸 약제의 코어 성분을 안정화시키는 방법이 제안되어 있다.

일반적으로 난용성약물의 용출이 흡수의 율속단계가 된다는 점에서 조성물로부터 주약의 용출성은 오메프라졸과 같이 물에 거의 녹지 않는 약물인 경우에는 이의 용출증대가 제제의 품질을 좌우하는 중요한 요소가 되고 있다.

이런 관점에서 볼때 상기의 기술들은 알칼리성 물질을 오메프라졸과 단순히 혼합하여 오메프라졸의 안정화를 도모한 것이므로, 안정화를 위하여 많은 양의 알칼리화제가 요구됨과 동시에 경구투여시 소장에서 신속히 용출되지 못하는 결점을 가지고 있다.

또한, 베타-시클로텍스트린을 이용한 오메프라졸의 안정화는 독일연방공화국 특허공개 DE342778A1에 제안되어 있으나, 그 제조방법은 장시간의 제조과정을 요구하며, 이 방법만으로는 제조과정중의 분해를 막을 수 없을 뿐만 아니라, 이 조성물만으로는 장기간의 보관시에 외계 수분의 흡습과 자체 함유수분의 존재로 변색 및 분해를 막을 수 없어서 안정한 오메프라졸제제를 얻을 수 없다.

이에 본 발명자들은 오메프라졸이 상기와 같이 종래 기술들에서 나타난 문제점들을 해소하고자 오랫동안 연구한 결과 알칼리화제와 수용성 담체를 이용한 3성분의 고체 분산체를 제조하면 신속히 오메프라졸을 용출시키면서 안정성도 증대된 경구용 장용성 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 효과적으로 제조할 수 있다는 것을 알게되어 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명은 오메프라졸 경구용 제제를 제조하는데 사용되는 코어 조성물에 있어서, 높은 안정성을 가지면서 소장에서 신속하게 용출될 수 있도록 개선된 새로운 형태의 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제공하는데 그 목적이 있다.

이하, 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 오메프라졸을 유효성분으로 하고, 여기에 안정화 성분을 혼합시켜서 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제조함에 있어서, 유효성분인 오메프라졸에 안정화 성분으로서 베타-시클로텍스트린 또는 그 유도체와 트로메타민 또는 수산화나트륨중에서 선택된 알칼리 화합물을 첨가 혼합시켜서 고체 분산체로 제조함을 그 특징으로 한다.

이하 본 설명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 오메프라졸의 안정화 성분으로 베타-시클로텍스트린 또는 그 유도체와 알칼리 화합물을 첨가하여 고체분산체를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 오메프라졸을 정제수, 에탄올 또는 그 혼합용액 등의 용제에 녹이고, 역시 정제수 또는 에탄올 등에 녹인 알칼리화제 및 베타-시클로텍스트린 또는 그 유도체를 첨가하고 교반시킨 후 감압건조기, 분무건조기 또는 동결건조기 등으로 건조하여 3성분으로 균일한 고체 분산체를 얻는다.

이렇게 얻어진 고체분산체는 안정한 상태이긴 하지만 보관중 수분침투에 대한 경시보존 안정성을 향상시키기 위하여 방습제를 첨가하여 사용할 수 있다. 이때 방습제로는 산화마그네슘이나 탄산마그네슘을 단독으로 사용할 수 있으나 혼합사용할 수도 있다.

본 발명에 있어서 사용되는 베타-시클로텍스트린은 글루코스 7개가 환상으로 결합된 올리고당으로 경구 투여시 인체에 무해하며 환상의 소수성 공동내에 약물분자 또는 약물분자의 구조의 일부를 포접하여 난용성 약물의 용해성 및 생체내 이용

을 향상, 불안정한 약물의 안정화, 액상물질의 분체화, 자극성 및 냄새의 개선등에 이용되고 있는 물질로서, 본 발명에 사용할 수 있는 베타-시클로텍스트린의 유도체로는 예컨대 히드록시프로필 베타-시클로텍스트린이 사용될 수 있다. 본 발명에 따르면 베타-시클로텍스트린 또는 그 유도체의 그 첨가량은 오메프라졸 1몰에 대하여 0.5~2몰로사용하는데, 첨가량이 0.5몰 미만이면 오메프라졸의 용출증대와 충분한 안정화 효과를 얻는데에 문제가 있고 2몰을 초과하면 단위정제나 과립의 부피증대로 실제생산에 문제가 따른다.

또한 본 발명에 사용되는 알칼리 화합물은 트로메타민 또는 수산화나트륨이 사용되고 그 첨가량은 0.5~2몰사용하는데, 그 첨가량이 0.5몰 미만이면 충분한 알칼리성을 띠지 못하므로 안정화 되지 못하여 반감기가 단축되며 2몰을 초과하면 강한 알칼리성으로 인하여 인체투여시 자극등을 일으킬 우려가 있다.

본 발명에 있어 사용되는 방습제는 오메프라졸 코어 전체 조성물 1중량부에 대하여 0.3중량부 내지 2중량부를 첨가하는 것이 좋고, 그 사용량이 과다하면 과립제또는 정제로의 성형성과 크기에 문제가 발생되며 너무 적으면 방습효과가 감소된다.

본 발명에서는 감압가열건조, 분무건조법에 의해 고체분산체 형태로 제조하므로써 열에 의한 오메프라졸의 분해를 방지하고, 제조후 장기간의 보존 및 유통과정중의 안정성 유지에도 기여할 수 있도록 수산화나트륨, 트로메타민등의 알칼리화제를 함유하고 있어서 제조중이나 장기간의 보존중에도 안정하다. 이러한 오메프라졸 고체분산체는 베타-시클로텍스트린 및 그 유도체의 높은 친수성으로 인하여 습윤성이 크고 분산된 오메프라졸의 입자크기가 단분자 내지는 콜로이드 크기로 물리적인 분쇄법으로는 달성할 수 없는 크기이기 때문에 표면적이 극대화되어 오메프라졸의 속용출성을 제공하는 특징이 있다.

즉, 종래의 분쇄법으로는 오메프라졸을 분쇄하는 경우 얻어지는 입자크기에는 한계가 있으며 미분화 될수록 발생하는 열에 의한 분해가능성과 부작, 응집성이 커져 분쇄효과가 감소하는 경향이 있다. 또 응집성이 커지면 오메프라졸의 습윤성과 분산성을 나쁘게 하여 용출률을 저하시킨다.

그러나 본 발명의 시클로텍스트린 고체분산체는 입자크기를 한계 입자크기로 감소시킴과 동시에 위장관액에서의 습윤성과 분산성을 높여 속용출성을 확보할 수 있다.

또한 첨가된 알칼리화합물이 기존의 방법과 같이 단순한 입자의 혼합이 아니라 단분자 내지는 콜로이드상으로 분산되어 있어서 적은 양으로도 전체 고체분산체에 알칼리환경을 제공하여 종래보다 우수한 안정화를 효과적으로 이룩할 수 있다.

그리고 함유된 방습제로 인하여 외부환경에 의한 인습시에도 저항성이 높고 안정한 오메프라졸 조성물을 유지할 수 있다.

한편, 본 발명에서 안정화 성분으로 베타-시클로텍스트린만 사용하게 되면 제조과정중 및 보관중의 수분 및 열에 의한 영향을 받으므로 좋지 못하고, 또 알칼리 화합물만을 사용하게 되면 제조용기로부터 고체분산체의 수득이 어렵고 알칼리화제로 인하여 조해, 인습의 염려가 있어서 좋지 못하다.

따라서, 본 발명은 유효성분인 오메프라졸에 베타-시클로텍스트린 또는 그 유도체와 알칼리화제를 함께 사용하면서 고체분산체 형태로 코어 조성물을 제조하므로써 위 두 성분이 상승작용을 일으켜서 기존의 어느 것보다도 안정하고 용출성이 높은 고체분산체를 얻을 수 있다.

위와 같이 본 발명의 방법으로 제조한 3성분계 고체분산체는 오메프라졸, 베타-시클로텍스트린 또는 그 유도체, 알칼리화제의 3성분이 단분자적 내지는 콜로이드상으로 분산되어 있기 때문에 기존의 방법, 즉 안정화제로서 인산일수소나트륨 또는 염기성 아미노산 등을 첨가하여 제조한 것보다 안정도가 월등히 증가하였으며, 용출성도 크게 향상되어 소장흡수가 빠르고 흡수율이 커서 본 발명의 경구용 오메프라졸 코어 조성물은 소화성 궤양 치료제등 장용성제제로 널리 유용하게 사용할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거 상세히 설명하면 다음과 같은바, 본 발명이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[참고예 1]

수용액중 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체에 의한 오메프라졸의 안정성 향상

베타-시클로덱스트린(이하, β -CD로 칭함) 및 그 유도체인 2-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린(이하, HPCD로 칭함), 디메틸-베타-시클로덱스트린(이하 DMCD로 칭함)를 각각 pH 7.0 인산염 완충액을 써서 $1 \times 10^{-3}M$ 농도로 조제하고 각각 오메프라졸을 $100\mu g/ml$ 농도로 첨가한 다음 $37^\circ C$ 에 보존하면서 안정화 효과를 시험하여 그 결과를 다음 표 1에 나타내었다. 오메프라졸의 잔존량은 경시적으로 측정하여 1차식에 따라 그 분해반감기($t_{50\%}$)와 저장수명($t_{90\%}$)를 구하였다.

[표 1]

베타-시클로덱스트린 유도체에 의한 오메프라졸의 안정화 효과

시클로덱스트린	$t_{50\%}$ (시간)	$t_{90\%}$ (시간)
비첨가	17.97	2.52
β -CD	21.47	3.25
DMCD	31.96	4.81
HPCD	23.81	3.61

* $t_{50\%}$: 오메프라졸 50%가 잔존하는 시간(50%가 분해되는 시간)

* $t_{90\%}$: 오메프라졸 90%가 잔존하는 시간(10%가 분해되는 시간)

표 1에서와 같이 소장 pH 근처에서 오메프라졸의 안정성이 β -CD, DMCD 및 HPCD의 첨가로 오메프로졸 단독인 경우와 비교하여 그 반감기가 각각 19.5%, 77.9% 및 32.5% 증가되었다. 이것은 오메프라졸이 소장에서 용출된 후 흡수되기 전까지 장내에 체류하는 동안의 분해를 지연시킬 수 있음을 의미한다.

[참고예 2]

pH 7.0 인산염 완충액중에서의 β -CD 및 HPCD가 오메프라졸의 용해성에 미치는 영향을 시험하였다. 시험방법은 일정농도로 조제한 β -CD 및 HPCD 용액 1ml에 오메프라졸을 과량 첨가하고 $37^\circ C$ 의 항온진탕수욕장치에서 48시간동안 격렬하게 진탕시키고 1시간 정치시킨후 $0.45\mu m$ 멤브레인필터로 여과한 액을 고속액체 크로마토그래피로 분석하여 용해된 오메프라졸의 양을 산출하여 그 결과를 다음 표 2에 나타내었다.

[표 2]

베타-시클로덱스트린류에 의한 오메프라졸의 용해도 변화(pH 7.0)

첨가된 농도 ($\times 10^{-3}M$)	오메프라졸의 용해도($\times 10^{-3}M$)	
	β -CD	HPCD
0	0.298	0.298
4	0.383	0.533
8	0.489	0.573
12	0.613	0.695
16	0.586	0.789
20	0.559	0.925

본 실험에서는 DMCD가 산업적인 공급이 불가능하므로 제외하였다. 오메프라졸의 용해도는 베타-시클로덱스트린류의 첨가로 농도 의존적으로 증대되었으며 $1.2 \times 10^{-3}M$ 의 β -CD 및 HPCD 존재하에서는 오메프라졸의 용해도가 각각 약 206 및 233% 증대되었다.

이러한 결과는 오메프라졸이 베타-시클로덱스트린류와 수용성 복합체를 형성한다는 것을 뒷받침하며 난용성인 오메프라졸에 대한 가용화 효과가 있음을 의미한다.

[참고예 3]

pH 10.0 완충액중 β -CD 및 HPCD가 오메프라졸의 용해성에 미치는 영향을 검토하였다. 시험방법은 참고예 2와 동일한 방법으로 하여 그 결과를 다음 표 3에 나타내었다.

[표 3]

베타-시클로덱스트린류에 의한 오메프라졸의 용해도 변화(pH 10.0)

첨가된 농도 ($\times 10^{-3}M$)	오메프라졸의 용해도($\times 10^{-3}M$)	
	β -CD	HPCD
0	10.09	10.09
4	10.73	10.46
8	11.77	12.45
12	12.26	12.97
16	13.52	13.16
20	14.06	13.35

pH 10에서도 베타-시클로덱스트린류에 의해 오메프라졸의 용해성이 상기 표 3에서와 같이 증가하였으며, $1.2 \times 10^{-3}M$ 의 β -CD 및 HPCD의 존재로 오메프라졸의 용해도를 각각 2.15% 및 28.5% 향상시켰다.

이러한 결과는 오메프라졸의 해리가 증대된 알칼리영역에서도 오메프라졸과 시클로덱스트린류가 상호작용을 나타냄을 뒷받침한다. 이는 또한 알칼리매질에서도 고체분산체의 제조시 오메프라졸이 단분자적으로 분사됨을 의미한다.

[참고예 4]

pH에 따른 오메프라졸의 용해성 변화

여러 pH 용액중 오메프라졸의 용해성을 시험하였다. 시험방법은 각 pH 완충액에 오메프라졸을 과량 첨가하고 참고예 2와 같은 방법으로 시험하여 그 시험결과를 다음 표 4에 나타내었다.

[표 4]

pH에 따른 오메프라졸의 용해성

pH	오메프라졸의 용해성	
	$\mu\text{g/ml}$	농도($\times 10^{-3}$)
7.0	102.9	0.2980
8.4	222.7	0.6446
9.0	821.6	2.3784
10.0	3,485.3	10.0900
11.0	1,727.4	5.0080
12.0	13,137.8	38.0341

오메프라졸의 용해성이 알칼리영역에서 크게 증가하며 특히 pH 12에서의 용해도가 큼을 알 수 있다.

[실시예 1~]

오메프라졸과 β -CD 및 그 유도체인 HPCD의 2성분 고체분산체와 알칼리 화합물을 첨가한 3성분계 고체분산체를 다음 표 5의 조성으로 제조하되 각 성분을 사용용매에 완전히 용해한 후 40℃의 회전식 감압건조기에서 건조하고, 피상의 건조물을 분쇄하고 실리카겔 데시케이터에서 1일 건조하여 제조하였다.

[표 5]

고체 분산체의 조성

성분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
오메프라졸	100mg	100mg	100mg	100mg
수산화나트륨	11.6mg	11.6mg	-	-
트로메타민	-	-	35mg	35mg
β -CD	329mg	-	329mg	-
HPCD	-	376mg	-	376mg
사용용매	에탄올 정제수	에탄올 정제수	에탄올 정제수	에탄올

[비교예 1~]

오메프라졸의 안정화에 미치는 알칼리화제의 영향을 검토하기 위하여 오메프라졸과 알칼리화제와의 건고물, 단순 물리적 혼합물 및 오메프라졸만의 건고물을 다음 표 5의 조성으로 하여 상기 실시예 1과 같은 방법으로 제조하였다.

또, 종래기술에서 안정화제로 사용한 인산일수소나트륨과 오메프라졸을 80mesh 이하로 분쇄하고 1 : 1 중량비로 혼합하여 비교예 5의 건고물을 제조하였다.

[표 6]

건고물의 조성

성 분	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5
오메프라졸	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
수산화나트륨	11.6mg	-	-	-	-
트로에타민	-	35mg	-	-	-
일산일수소나트륨	-	에탄올	-	-	100mg
사용용매	에탄올 정제수	-	에탄올 정제수	에탄올	-

비교예 5. 7

[비교예 6~]

오메프라졸과 β -CD 또는 HPCD의 2성분 고체분산체를 다음 표 7의 조성으로 하여 제조하였다.

[표 7]

2성분 고체분산체의 조성

성 분	비교예 6	비교예 7
오메프라졸	100mg	100mg
β -CD	329mg	-
HPCD	-	376mg
사용용매	에탄올 정제수	에탄올

[실험예 1]

상기 실시예 1~4와 비교예 1~7의 제제물들에 대하여 40℃~75%RH 조건에 개방상태로 보존하면서 3주간 경시변화시험을 하였으며, 그 결과는 다음 표 8과 같으며, 3성분계 고체분산체가 안정함을 알 수 있다.

[표 8]

제제물의 40℃~75% RH에서의 변색 시험결과

재제물		변색	변 색 도			
			초기	1주	2주	3주
건 고 물	비교예 1	B	C	C	C	
	비교예 2	C	D	D	D	
	비교예 3	C	E	E	E	
	비교예 4	E	E	E	E	
	비교예 5	B	E	C	D	
고 체 분 산 체	비교예 6	C	C	C	C	
	비교예 7	C	D	D	D	
	실시예 1	A	A	A	A	
	실시예 2	A	A	A	A	
	실시예 3	A	A	A	A	
	실시예 4	A	A	A	A	

* A : 백색 또는 변화 없음, B : 옅은 유백색, C : 유백색, D : 옅은 갈색, E : 갈색

[실험예 2]

상기 실시예 1과 2에서 제조된 고체분산체와 상기 비교예 1,2,3,5에서 제조된 건고물 및 비교예 6에서 제조된 고체분산체에 대하여 각각 80mesh체를 통과시키고 용출시험을 하였다. 용출시험 조건은 대한약전 일반시험법중 용출시험법에 따라 제2법(패들법)으로 실시하였고, 다만 시험용액은 대한약전 일반시험법중 봉해시험법의 제2액(pH 6.8) 500ml를, 패들 회전수는 50rpm으로 하였다. 오메프라졸 20mg에 해당하는 양을 달아 용출시험기에 넣고 경시적으로 용출액을 취하여 0.45 μ m 멤브레인필터로 여과하고 고속액체 크로마토그래프법으로 분석하여 용출률을 구하였으며, 그 결과는 다음 표 9와 같다.

시험한 고체분산체는 모두가 같은 방법으로 처리하는 약물을 단독으로 사용한 것보다 현저한 용출증대를 나타내었다. 또 약물과 β -CD와의 2성분계 고체분산체(비교예 6) 보다 알칼리가 함유된 3성분계 고체분산체(실시예 1 및 2)가 급속한 용출증대를 나타내었다.

[표 9]

제제물의 용출 시험결과

구 분	제제물	용 출 률(%)				
		1분	3분	5분	10분	20분
비교예 1	건고물	90.05	92.33	97.00	97.05	97.80
비교예 2	건고물	20.08	35.26	44.50	53.77	67.47
비교예 3	건고물	7.55	7.58	10.80	19.01	32.05
비교예 4	건고물	9.56	17.55	26.75	45.80	62.43
비교예 5	고체분산체	46.53	62.35	69.52	73.84	90.10
실시예 1	고체분산체	94.23	97.85	99.04	99.32	99.75
실시예 2	고체분산체	96.75	99.05	99.21	99.89	99.78

* 용출결과는 백분률(%)

따라서, 실시예의 경우 상기의 표 8과 9에서 확인되는 바와같이 안정성이나 용출률의 면에서 비교예에 비하여 월등히 우수함을 알 수 있다.

[제조예 1]

오메프라졸- β -CD-트로메타민 고체분산체 및 물리적 혼합물의 제조

오메프라졸 100mg, β -CD 329mg을 달아 약물은 에탄올 10ml에 녹이고, β -CD는 정제수 15ml에 가온하여 녹이고 양자를 혼합한 후 트로메타민 35mg을 정제수 5ml에 녹여서 혼합하였다. 이 혼합용액을 회전식 감압건조기를 써서 중발건고하였다. 피상의 건고물을 분쇄하고 실리카겔 데시케이터에서 1일 방치하여 고체분산체를 얻었다(제제물 1).

오메프라졸 100mg, β -CD 657.17mg, 트로메타민 35mg을 가지고 상기의 방법으로 하여 고체분산체를 얻었다(제제물 2).

별도로 제제물 1과 동일한 양의 세가지 성분을 달아 잘 혼합하여 물리적 혼합물을 얻었다(제제물 3). 또한 제제물 2와 동일한 양의 세가지 성분을 달아 잘 혼합하여 물리적 혼합물을 얻었다(제제물 4).

[제조예 2]

오메프라졸-HPCD-트리메타민 고체분산체 및 물리적 혼합물의 제조

오메프라졸 70mg, HPCD 263.2mg을 달아 에탄올 또는 메탄올 20ml에 녹이고 트로메타민 25mg을 달아 함께 녹인 후 교반한다. 40℃에서 회전식 감압건조기를 써서 중발건고하고 잔류물을 분쇄하여 실리카겔 데시케이터에서 1일 방치하여 고체분산체를 얻었다(제제물 5).

오메프라졸 70mg, HPCD 567mg, 트로메타민 25mg을 가지고 상기의 방법으로 하여 고체분산체를 얻었다(제제물 6).

별도로 제제물 5와 동일한 양의 세가지 성분을 달아 잘 혼합하여 물리적 혼합물을 얻었다(제제물 7). 또한 제제물 6과 동일한 양의 세가지 성분을 달아 잘 혼합하여 물리적 혼합물을 얻었다(제제물 8).

[실험예 2]

상기 제조예 1과 2의 각 제제물의 대하여 40℃-75% RH 조건에 개방상태로 보존하면서 3주간 경시변화 시험을 행하였고, 그 결과는 다음 표 10과 같다.

[표 10]

제제물 1~8의 40℃-75% RH에서의 함량 변화

제제물	함량(%)	비 고
1	98.22	
2	99.99	
3	98.06	
4	97.99	
5	99.83	오메프라졸 단독은 92.48%
6	98.85	
7	98.12	
8	98.01	

상기 표 10에서 보면 약물 단독이 현저한 함량저하를 나타낸 반면 고체분산체나 물리적 혼합물의 경우는 β -CD 또는 HPCD 모두 높은 잔존율을 보여 주었다.

그리고 제제물 2, 4, 6에 대하여 80mesh체를 통과시키고 상기 실험예 1의 용출시험과 동일한 방법으로 용출시험을 하였으며, 시험결과는 다음 표 11과 같다. 고체분산체가 약물 단독이나 물리적 혼합물보다 현저한 용출 증대를 나타내었다.

[표 11]

제제물의 용출시험

용출시간	제제물 2	제제물 4	제제물 6	오메프라졸
1분	89.16	54.48	90.02	-
3분	89.99	68.07	93.86	-
5분	95.29	79.02	97.90	10.81
10분	98.49	88.37	98.00	19.01
20분	99.56	90.41	99.65	31.91

* - : 정량하지 않음 * 용출결과는 백분률 (%)

[제조예 3]

오메프라졸- β -CD-수산화나트륨 고체분산체 및 물리적 혼합물의 제조

다음 표 12의 처방으로 제조예 1의 방법에 따라 알칼리화제로 수산화나트륨을 사용하여 고체분산체 및 물리적 혼합물을 제조하였다.

[표 12]

제제물의 조성

제제물 성분(mg)	고체분산체				물리적혼합물			
	1	2	3	4	5	6	7	8
오메프라졸	100	100	100	100	100	100	100	100
β -CD	329	329	657	657	329	329	657	657
수산화나트륨	11.6	23.2	11.6	23.2	11.6	23.2	11.6	23.2

* 단위 : mg

즉, 3성분의 구성물비(오메프라졸 : β -CD : 수산화나트륨)를 1:1:1, 1:1:2, 1:2:1, 1:2:2의 4종류의 비율로 하여서 고체분산체와 물리적 혼합물의 경우에 대해 각각 제조한 것이다.

[제조예 4]

오메프라졸-HPCD-수산화나트륨 고체분산체 및 물리적 혼합물의 제조

다음 표 13의 처방으로 제조예 2의 방법에 따라 고체분산체 및 물리적 혼합물을 제조하였다. 다만 수산화나트륨을 용해하기 위하여 정제수 5ml를 추가하였다.

[표 13]

제제물의 조성

제제물 성분(mg)	고체분산체		물리적혼합물	
	9	10	11	12
오메프라졸	100	100	100	100
HPCD	376	376	376	376
수산화나트륨	11.6	23.2	11.6	23.2

즉, 3성분의 구성물비(오메프라졸 : HPCD : 수산화나트륨)를 1:1:1, 1:1:2의 비율로 하여서 각각 제조한 것이다.

[실험예 3]

제조예 3과 4의 제제물에 대하여 용출시험을 실시하여 각각의 제제물의 특성을 비교 평가하였다. 용출시험방법은 실험예 1의 방법과 동일하게 하여 그 결과는 다음 표 14에 나타내었다.

조성비율이 다른 여러 종류의 고체분산체(제제물 1~4, 제제물 9~10)가 모두 단순히 혼합한 물리적 혼합물(제제물 5~8, 제제물 11~12) 보다 높은 용출률을 나타냄을 알 수 있다.

[표 14]

제제물 1~12의 용출시험결과

제제물	용 출 률(%)				
	1분	3분	5분	10분	20분
제제물 1	84.46	94.93	92.23	91.81	92.32
제제물 2	94.40	98.11	96.14	94.83	94.81
제제물 3	92.81	98.80	97.97	99.05	99.00
제제물 4	90.75	92.00	95.46	99.30	99.62
제제물 5	27.86	42.50	44.63	54.26	63.10
제제물 6	48.52	55.25	58.58	63.28	70.63
제제물 7	35.16	44.35	52.23	59.30	64.79
제제물 8	37.31	45.81	48.66	57.14	66.28
제제물 9	98.01	99.98	98.90	99.97	99.54
제제물 10	97.97	98.03	99.87	99.34	99.87
제제물 11	38.13	43.04	48.13	56.20	65.46
제제물 12	58.92	61.44	64.27	71.29	74.37

[실험예 4]

제조에 3과 4의 제제물에 대하여 이들의 경시보존 안정성을 향상시키고자 방습제를 첨가하여 방습제의 첨가효과를 시험하였다.

제조에 3과 4의 제제물 1, 2, 3, 4, 9, 10에 방습제로 탄산마그네슘, 산화마그네슘을 제제물 1중량부일 때 각각 0.5중량부씩 첨가하고 균일하게 혼합하였다.

이 제제물을 순서대로 제제물 a, b, c, d, e, f로 명명하고 이 제제물의 경시변화시험과 용출시험을 하여 방습제 첨가에 의한 안정화 효과와 용출률의 영향을 비교 평가하였다. 비교 대조군으로는 오메프라졸 단독의 오메프라졸 1중량부, 탄산마그네슘 0.5중량부 및 산화마그네슘 0.5 중량부의 혼합물(오메프라졸+방습제로 칭함)을 준비하여 기존의 방법에 따라 제조한 것을 시험대상으로 하였다.

경시변화시험은 40℃, 40℃-75% RH, 60℃의 3조건에서 개방상태로 보존하면서 성상의 변화를 측정하였다. 방습제로 첨가한 탄산마그네슘의 배합비율의 범위를 결정하기 위하여 제조에 3의 제제물 2를 1중량부로 하고 여기에 탄산마그네슘 0.3 중량부, 0.5중량부, 1중량부, 2중량부로 각각 혼합하여 40℃-75% RH조건에서 개방상태로 보존하면서 경시변화를 시험하였다.

용출시험결과는 다음 표 15와 같으며, 이때의 용출시험방법은 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 실시하였다.

[표 15]

제제물의 용출에 미치는 방습제의 영향

제제물	용 수 량(%)				
	1분	3분	5분	10분	20분
제제물 a	63.10	73.69	77.64	99.18	99.09
제제물 b	65.41	72.54	80.57	83.57	90.10
제제물 c	55.09	60.79	77.00	84.81	93.46
제제물 d	52.70	64.72	79.93	94.50	97.09
제제물 e	62.31	94.92	94.21	97.26	98.01
제제물 f	87.56	99.41	98.97	98.03	99.85
오메프라졸+방습제	10.26	13.18	16.51	29.31	44.20

3주 동안의 경시변색시험중 변색시험은 다음 표 16과 같다.

[표 16]

방습제를 첨가한 제제물의 경시변색시험 결과

제제물	40℃			40℃-75% RH			60℃		
	1주	2주	3주	1주	2주	3주	1주	2주	3주
제제물 a	A	A	A	A	A	A	A	A	A
제제물 b	A	A	A	A	A	A	A	A	A
제제물 c	A	A	A	A	A	A	A	A	A
제제물 d	A	A	A	A	A	A	A	A	A
제제물 e	A	A	A	A	A	A	A	A	A
제제물 f	A	A	A	A	A	A	A	A	A
오메프라졸+방습제	A	C	C	C	D	E	B	C	D
탄산마그네슘 0.3	A	A	A	A	A	A	A	A	A
탄산마그네슘 0.5	A	A	A	A	A	A	A	A	A
탄산마그네슘 1.0	A	A	A	A	A	A	A	A	A
탄산마그네슘 2.0	A	A	A	A	A	A	A	A	A

* A : 백색 또는 변화 없음, B : 옅은 유백색, C : 유백색, D : 옅은 갈색, E : 갈색

용출시험결과를 볼때 산화마그네슘이나 탄산마그네슘과 같은 방습제가 더 추가되더라도 용출률의 변화는 크게 변화되지 않았다. 이러한 결과는 β -CD나 HPCD와 같은 시클로덱스트린류와의 고체분산체에 산화마그네슘이나 탄산마그네슘과 같은 의약품 첨가물이 가해지더라도 용출률이 확보됨과 동시에 표 9에서와 같이 보존안정성이 증대됨을 나타낸다.

또한, 40℃-75% RH에서도 거의 변색을 나타내지 않은 점은 종래의 방법에서는 오메프라졸의 보존안정성을 확보하기 위해 함유수분을 1.5% 이하로 유지하여야 하는 점에 비하여 본 발명의 조성물은 보다 높은 함유조건에서도 안정하기 때문에 제제가 용이할 뿐아니라 경시안정성을 높일 수 있다.

[제조예 5]

종래의 기술로 제조한 경구용 오메프라졸의 코어 조성물과 비교하기 위하여 대한민국 특허공고 제91-4579호의 방법으로 오메프라졸 과립을 제조하였다. 또한 본 발명의 방법으로 제조한 고체분산체를 적당한 의약품 첨가물을 이용하여 과립물을 제조하였다.

[비교과립 1]

오메프라졸 15g, 유당 119g, L-HPC 5g, 탄산마그네슘 15g을 혼합하고 히드록시프로필셀룰로오스 1g을 무수알콜 30g에 녹인 결합제로 반죽하여 과립을 제조하고 건조하였다.

[비교과립 2]

오메프라졸 20g, 라울릴황산나트륨 0.5g, 인산이수소나트륨 0.8g을 정제수 44g에 현탁시키고 별도로 마니톨 162g, 무수유당 8g, 히드록시프로필셀룰로오스 6g, 미세결정상셀룰로오스 4g을 혼합한 것과 반죽하여 과립을 제조하고 건조하였다.

[비교과립 3]

본 발명으로 제조한 실시예 3의 제제물 2를 이용하였다. 제제물 2 90.5g(오메프라졸로서 20g), L-HPC 35g, 유당 24g, 탄산마그네슘 46g을 혼합하고 별도로 히드록시프로필셀룰로오스 5g을 무수알콜 50g에 녹인 결합제로 반죽하여 과립을 제조하고 건조하였다.

[실험예 5]

상기 제조예 5의 방법으로 제조한 세가지 과립에 대하여 실험예 1의 방법과 동일하게 용출시험을 하였고, 그 결과는 다음 표 17과 같다.

종래 기술의 방법으로 만든 과립들의 용출성보다 본 발명의 과립의 용출성이 현저히 높게 나타났다. 본 발명의 과립은 1분대에 약 90%가, 분대에는 거의 100%가 용출되었다.

이러한 결과는 본 발명의 고체분산체가 경구용 오메프라졸 코어의 속용출성을 확보할 수 있는 수단임을 증명해 주는 것이다.

[표 17]

비교과립의 용출률

비교과립	용 출 률(%)				
	1분	3분	5분	10분	20분
1	24.71	44.31	47.94	65.62	80.45
2	48.87	66.61	73.00	83.61	89.76
3	87.48	94.47	99.01	98.96	99.61

또한 실험예 1과 같은 방법으로 경시변색시험을 하여 안정성을 비교하였고, 그 결과는 다음 표 18과 같다. 여러 보존조건에서 보관한 과립의 경시변색 특성은 본 발명의 조성물을 이용한 과립이 제조초기와 아무런 변화를 나타내지 않았다.

그러나 종래의 기술로 제조한 과립들은 40℃~75% RH에서 3주 후에 유백색-갈색으로 변색되었다.

[표 18]

비교과립의 경시 변색시험결과

비교과립	40℃			40℃-75% RH			60℃		
	1주	2주	3주	1주	2주	3주	1주	2주	3주
1	A	A	B	C	C	C	A	B	C
2	A	B	C	C	D	E	A	C	D
3	A	A	B	A	B	C	A	B	C

* A : 백색 또는 변화 없음, B : 옅은 유백색, C : 유백색, D : 옅은 갈색, E : 갈색

이상의 결과로 볼때 본 발명의 조성물은 경시보존 안정성과 용출성이 매우 높은 경구용 오메프라졸의 코어 조성물을 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1. 오메프라졸을 유효성분으로 하고, 여기에 안정화 성분으로 베타-시클로텍스트린을 혼합시켜서 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제조함에 있어서, 유효성분인 오메프라졸에다 안정화 성분으로서 베타-시클로텍스트린 또는 그 유도체와 함께 수산화나트륨을 첨가 혼합시켜서 고체분산체로 제조함을 특징으로 하는 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제조하는 방법.

청구항 2. 제1항에 있어서, 베타-시클로텍스트린 유도체로는 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린을 사용함을 특징으로 하는 경구용 오메프라졸 코어 조성물을 제조하는 방법.

청구항 3. 제1항에 있어서, 상기 베타-시클로텍스트린 또는 그 유도체는 오메프라졸 1몰에 대하여 0.5몰 내지 2몰로 첨가시킴을 특징으로 하는 경구용 오메프라졸 코어 조성물을 제조하는 방법.

청구항 4. 제1항에 있어서, 상기 알칼리 화합물은 오메프라졸 1몰에 대하여 0.5몰 내지 2몰로 첨가시킴을 특징으로 하는 경구용 오메프라졸 코어 조성물을 제조하는 방법.